

30.9.2004

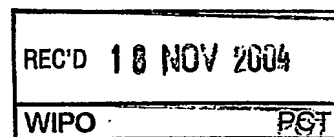
日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 5 月 2 6 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 1 5 5 6 2 4
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 4 - 1 5 5 6 2 4]



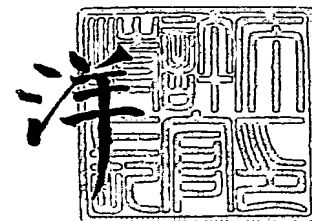
出 願 人 第一ファインケミカル株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 1 月 5 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

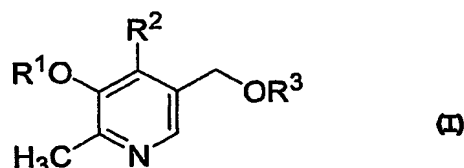
【書類名】 特許願
【整理番号】 A41327M
【提出日】 平成16年 5月26日
【あて先】 特許庁長官 殿
【発明者】
 【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺 5 3 0 番地 第一ファインケミカル株式会社
 内
 【氏名】 坂本 恵司
【発明者】
 【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺 5 3 0 番地 第一ファインケミカル株式会社
 内
 【氏名】 和田 浩一
【発明者】
 【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺 5 3 0 番地 第一ファインケミカル株式会社
 内
 【氏名】 伊藤 元
【発明者】
 【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺 5 3 0 番地 第一ファインケミカル株式会社
 内
 【氏名】 竹 信博
【特許出願人】
 【識別番号】 390010205
 【氏名又は名称】 第一ファインケミカル株式会社
【代理人】
 【識別番号】 110000109
 【氏名又は名称】 特許業務法人特許事務所サイクス
 【代表者】 今村 正純
 【電話番号】 03-3538-5680
 【連絡先】 担当は今村正純
【先の出願に基づく優先権主張】
 【出願番号】 特願2003-342918
 【出願日】 平成15年10月 1日
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 170347
 【納付金額】 16,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

下記的一般式 (I) :

【化 1】



(式中、 R^1 はグリコシル基、リン酸基、又は R^2 と結合した環状リン酸基を示し； R^2 は $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2$ -アミノ酸残基、又は $-\text{CH}_2-\text{OPO}_2\text{H}$ を示し； R^3 は水素原子又は $-\text{PO}_3\text{H}_2$ を示す) で表される化合物又はその塩。

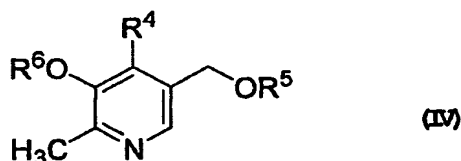
【請求項 2】

ピリドキシン 3- β -グルコシド、ピリドキシン 3- α -グルコシド、ピリドキサミン 3- β -グルコシド、ピリドキサミン 3- α -グルコシド、ピリドキサール 3- β -グルコシド、ピリドキサール 3- α -グルコシド、ピリドキシン 3- β -ガラクトシド、ピリドキシン 3- α -ガラクトシド、N-(4-ピリドキシルメチレン)-L-セリン 3- β -グルコシド、N-(4-ピリドキシルメチレン)-L-セリン 3- α -グルコシド、ピリドキシン 3-リン酸、ピリドキシン 3,4'-環状リン酸、及び N-(4-ピリドキシルメチレン)-L-セリン 3-リン酸からなる群から選ばれる化合物又はその塩である請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 3】

下記的一般式 (IV) :

【化 2】

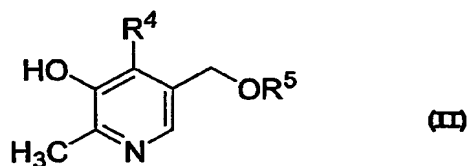


(式中、 R^4 は $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、又は $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ を示すか、あるいは保護基で保護された状態の $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、又は $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ を示し； R^5 は水素原子、水酸基の保護基、又はリン酸基若しくは保護されたリン酸基を示し； R^6 は保護基を有していてもよいグリコシル基又は保護基を有していてもよいリン酸基を示す) で表される化合物又はその塩。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の一般式 (I) で表される化合物又はその塩の製造方法であって、下記の一般式 (II) :

【化 3】



(式中、 R^4 は $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、又は $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ を示すか、あるいは保護基で保護された状態の $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、又は $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ を示し； R^5 は水素原子、水酸基の保護基、又はリン酸基若しくは保護されたリン酸基を示す) で表される化合物又はその塩と下記の一般式 (III) :



(式中、 R^6 は保護基を有していてもよいグリコシル基を示し、X は脱離基を示す) で表される化合物とを反応させて請求項 3 に記載の一般式 (IV) で表される化合物を得る工程、及び必要に応じて上記一般式 (IV) で表される化合物を脱保護する工程を含む方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】安定なビタミンB6誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、安定なビタミンB6誘導体に関するものである。

【背景技術】

【0002】

ピリドキシン、ピリドキサル、及びピリドキサミンはともにビタミンB6作用を持つ物質であり、それぞれの5'位のリン酸エステルであるピリドキシン 5'-リン酸、ピリドキサル 5'-リン酸、及びピリドキサミン 5'-リン酸とともにビタミンB6群と呼ばれている。これらの化合物は体内でピリドキサル 5'-リン酸に代謝され、アミノ酸代謝にあずかる酵素の補酵素として重要な役割を果たしている。

【0003】

ピリドキシンおよびその塩酸塩は、光に対して非常に不安定であることが知られており、ピリドキサル、ピリドキサミン、及びピリドキサル 5'-リン酸も同様に光に対して非常に不安定である。このため、光安定性を向上させたビタミンB6群の化合物を提供することが望まれている。

【0004】

一方、ビタミンB6を配糖化したビタミンB6配糖体がいくつか報告されている。例えば、ピリドキシン 5'- β -D-グルコシドは植物体内に存在するが、その光安定性についての報告はない。4'又は5'位が配糖化されたビタミンB6配糖体（ピリドキシン 4'- α -D-グルコシド、ピリドキシン 5'- α -D-グルコシド）が酵素的に合成されている（例えば非特許文献1及び2）。ピリドキシン 4'- α -D-グルコシド、ピリドキシン 5'- α -D-グルコシドの安定性については、塩酸ピリドキシンに比べ、これらの物質が製剤中で50℃での長期安定性に優れているとの報告がある（例えば特許文献1及び2）。光安定性については、紫外線ランプ照射試験において、ピリドキシン 4'- α -D-グルコシドとピリドキシン 5'- α -D-グルコシドの混合物の光安定性が塩酸ピリドキシンより向上しているとの報告があるが（例えば非特許文献3）、その安定性は実用に十分ではない。また、従来、ビタミンB6の3位を配糖化及びリン酸エステル化した化合物は報告されていない。

【非特許文献1】J. Vitaminol., 15, pp.160-166, 1969

【非特許文献2】Methods in Enzymology, 280, pp.66-71, 1997

【非特許文献3】J. Vitaminol., 17, pp.121-124, 1971

【特許文献1】特開2002-265316号公報

【特許文献2】特開2002-265368号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

ビタミンB6及びその誘導体の不安定さ、特に光に対する不安定さは実用上の障害となっている。光に対して安定なビタミンB6誘導体を提供することができれば、その用途を広げることが可能となる。従って、本発明の課題は、安定なビタミンB6誘導体を提供することにある。特に本発明の課題は、光に対する安定性を改善したビタミンB6誘導体を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

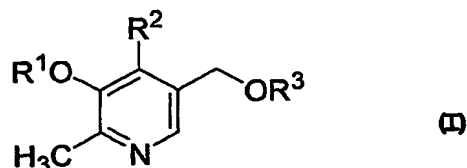
【0006】

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、ビタミンB6の3位を配糖化及びリン酸エステル化した特定の構造を有するビタミンB6誘導体が優れた安定性を有しており、特に光に対する安定性が顕著に改善されていることを見出した。また、本発明者らはさらに研究を行い、上記のビタミンB6誘導体の製造用中間体として有用な新規化合物、及び上記の該製造用中間体を用いた上記ビタミンB6誘導体の効率的な製造方法を見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

【0007】

すなわち、本発明により、下記の一般式 (I) :

【化1】

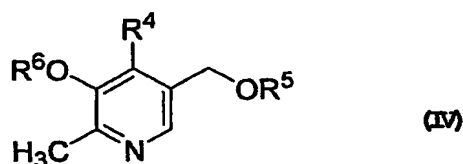


(式中、 R^1 はグリコシル基、リン酸基、又は R^2 と結合した環状リン酸基を示し； R^2 は $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2$ -アミノ酸残基、又は $-\text{CH}_2-\text{OPo}_2\text{H}$ を示し； R^3 は水素原子又は $-\text{PO}_3\text{H}_2$ を示す) で表される化合物又はその塩が提供される。

【0008】

また、本発明の別の態様により、上記一般式 (I) で表される化合物の製造用中間体として有用な下記の一般式 (IV) :

【化2】

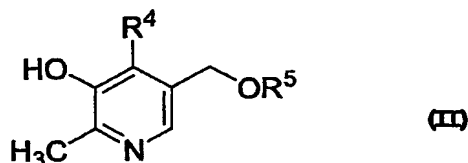


(式中、 R^4 は $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、又は $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ を示すか、あるいは保護基で保護された状態の $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、又は $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ を示し； R^5 は水素原子、水酸基の保護基、又はリン酸基若しくは保護されたリン酸基を示し； R^6 は保護基を有していてもよいグリコシル基又は保護基を有していてもよいリン酸基を示す) で表される化合物又はその塩が提供される。

【0009】

さらに本発明の別の態様により、上記一般式 (I) で表される化合物又はその塩の製造方法であって、一般式 (II) :

【化3】



(式中、 R^4 は $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、又は $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ を示すか、あるいは保護基で保護された状態の $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、又は $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ を示し； R^5 は水素原子、水酸基の保護基、又はリン酸基若しくは保護されたリン酸基を示す) で表される化合物又はその塩と下記の一般式 (III) :



(式中、 R^6 は保護基を有していてもよいグリコシル基を示し、 X は脱離基を示す) で表される化合物とを反応させて上記の一般式 (IV) で表される化合物を得る工程、及び必要に応じて上記一般式 (IV) で表される化合物を脱保護する工程を含む方法が提供される。

【発明の効果】

【0010】

一般式 (I) で表される本発明の化合物は安定性に優れており、特に光安定性が顕著に改善されているという特徴がある。一般式 (I) で表される化合物は、本発明の一般式 (IV) で表される化合物を製造用中間体として用いることにより効率的かつ安価に製造することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

R^1 はグリコシル基、リン酸基、又は R^2 と結合した環状リン酸基を示す。本明細書において「グリコシル基」とは糖化合物の1位（フルクトースの場合には2位）の水酸基を除去して得られる残基を意味する。 R^1 が示すグリコシル基とピリジン環とのエーテル結合のアノマー型は α 又は β 型のいずれでもよく、あるいは両者の混合物であってもよい。グリコシル基を構成する糖化合物の種類は特に限定されず、例えば単糖、二糖、三糖、又は四糖以上のオリゴ糖のいずれでもよい。糖化合物の立体に関しては、D-又はL-、あるいは混合物のいずれであってもよい。グリコシル基を構成する糖化合物としては、例えば、D-グルコース、L-グルコース、D-ガラクトース、L-ガラクトース、D-マンノース、L-マンノース、D-フルクトース、L-フルクトース、D-リボース、L-リボース、D-キシロース、L-キシロース、D-アラビノース、L-アラビノース、D-タロース、L-タロース、D-リキソース、L-リキソース、D-アロース、L-アロース、D-アルトロース、L-アルトロース、D-グロース、L-グロース、D-イドース、L-イドース、D-キノボース、L-キノボース、D-ラムノース、L-ラムノース、D-フコース、L-フコース、マルトース、セロビオース、ラクトース、又はマルトトリオースなどが挙げられる。これらのうち、D-グルコース、D-ガラクトースが好ましい。

【0012】

R^1 が示すリン酸基は、モノリン酸、ピロリン酸、トリポリリン酸などの鎖状エステル体、モノリン酸、ピロリン酸、トリポリリン酸などの R^2 との環状エステル体のいずれでもよく、あるいは両者の混合物であってもよい。

R^2 は $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2$ -アミノ酸残基、又は $-\text{CH}_2-\text{OPo}_2\text{H}$ を示す。 R^2 が示す $-\text{CH}_2$ -アミノ酸残基は、アミノ酸のアミノ末端が $-\text{CH}_2-$ に結合した基を意味する。アミノ酸の不斉炭素原子が存在する場合は、光学活性体、又はラセミ体のいずれであってもよい。アミノ酸基を構成するアミノ酸化合物としては、例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、システイン酸、ホモシステイン酸などの酸性アミノ酸、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、トリプトファン、スレオニン、セリン、ホモセリン、チロシン、システイン、メチオニン、アスパラギン、グルタミンなどの中性アミノ酸、リジン、オルニチン、アルギニン、ヒスチジンなどの塩基性アミノ酸が挙げられる。これらのうち、L-セリンが好ましい。

【0013】

R^4 、 R^5 、及び R^6 における保護基は当業者に適宜選択可能である。例えば、水酸基、アミノ基、アルデヒド基などに適した保護基並びにその導入方法及び脱離方法は、例えば、セオドラ・W・グリーン (Theodora W. Green) ら編「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシズ」(John Wiley & Sons, Inc., 1999)、「ハンドブック・オブ・リエージェンツ・フォー・オーガニック・シンセシス」(全4巻, John Wiley & Sons, Inc., 1999)等に記載されているので、当業者は所望の保護基を選択して、容易に保護基の導入及び脱離を行うことができる。

【0014】

上記一般式 (I) 又は (IV) で表される化合物は塩を形成することができる。薬理学的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、あるいはメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、ケイ皮酸塩、乳酸塩等の有機酸塩を挙げることができる。酸性基が存在する場合には、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、又はアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩を挙げることができる。グリシンなどのアミノ酸と塩を形成する場合もある。

【0015】

上記一般式 (I) 又は (IV) で表される化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合もある。一般式 (I) 又は (IV) で表される化合物は1以上の不斉炭素を

有するので、光学活性体やジアステレオマーなどの立体異性体として存在する場合がある。純粋な形態の立体異性体、光学対掌体又はジアステレオマーの任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。

上記一般式 (I) で表される本発明の化合物の好ましい例として、例えば、

ピリドキシン 3- β -グルコシド

ピリドキシン 3- α -グルコシド

ピリドキサミン 3- β -グルコシド

ピリドキサミン 3- α -グルコシド

ピリドキサール 3- β -グルコシド

ピリドキサール 3- α -グルコシド

ピリドキシン 3- β -ガラクトシド

ピリドキシン 3- α -ガラクトシド

N-(4-ピリドキシルメチレン)-L-セリン 3- β -グルコシド

N-(4-ピリドキシルメチレン)-L-セリン 3- α -グルコシド

ピリドキシン 3-リン酸

ピリドキシン 3,4'-環状リン酸

N-(4-ピリドキシルメチレン)-L-セリン 3-リン酸3-リン酸

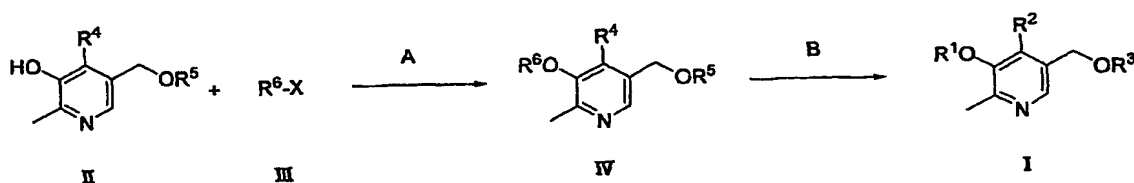
などを挙げることができる。また、これらの化合物のD-異性体をさらに好ましい例として挙げることができる。もっとも、本発明の化合物はこれらの具体例に限定されることはない。

【0016】

一般式 (I) で表される本発明の配糖体化合物は、例えば、下記の反応式に従って製造することができる。スキーム中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及びXは上記の定義と同義であるが、下記の反応式は、1又は2以上の保護基を有する一般式 (IV) で表される化合物を製造し (工程A)、該保護基を工程Bにより脱離する方法を示した (従って、 R^4 、 R^5 、及び R^6 からなる群から選ばれる基のうちの少なくとも1つは保護基を有する)。工程Bにおける脱保護は、保護基が複数ある場合には段階的に保護基を脱離する工程、あるいはすべての保護基を同時に脱離する工程などにより行われる。もっとも、一般式 (I) で表される本発明の化合物の製造方法は下記の方法に限定されることはない。また、一般式 (I) で表される本発明の化合物の範囲は、下記の方法により製造されたものに限定されることもない。

【0017】

【化4】



【0018】

まず、活性化剤の存在下に、一般式 (II) で表される化合物と一般式 (III) で表される化合物とをグリコシル化反応に付して一般式 (IV) で表される化合物を製造する。一般式 (II) で表される化合物は、例えば、 α^4 、 α^5 -ジ-O-アセチルピリドキシンや α^4 、 α^5 -ジ-O-ベンゾイルピリドキシンは、W. Korytnykらが述べている方法 (J. Org. Chem., 32, 3791-3796, 1967) で、例えば、 α^4 、 α^5 -O-イソプロピルピリデンピリドキシンは水野らが述べている方法 (ビタミン、49, 395-401, 1975) で、例えば、ピリドキサールモノエチルアセタールはD. Heylらが述べている方法 (J. Am. Chem. Soc., 73, 3430-3439, 1951) で得ることができる。

【0019】

一般式 (II) で表される化合物において、 R^4 における水酸基の保護基としては、例えば

、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、テトラヒドロピラニル基、イソプロピリデン基、又はイソブチリデン基などを用いることができ、 R^4 におけるホルミル基の保護基としては、例えば、アセチル基又は環状アセタール基などを用いることができ、 R^4 におけるアミノ基の保護基としては、例えば、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、又はtert-ブトキシカルボニルオキシ基などを用いることができる。 R^5 としては、水素原子、水酸基の保護基（例えば、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、テトラヒドロピラニル基、イソプロピリデン基、又はイソブチリデン基など）、又はリン酸若しくは保護されたリン酸（例えば、リン酸ジエチル、リン酸ジ-tert-ブチル、またはリン酸ジベンジルなど）を用いることができる。なお、 R^4 及び R^5 が互いに結合して環を形成した保護基を示してもよい。例えば、 R^4 及び R^5 が互いに結合した保護基としてイソプロピリデン基、イソブチリデン基、モノメチルアセタール基、又はモノエチルアセタール基などを例示することができる。

【0020】

一般式 (III) で表される化合物は、糖化合物の1位（フルクトースの場合には2位）の水酸基がXで置換された化合物であり、他の水酸基は一部または全部が保護されていることが好ましく、全部が保護されていることがより好ましい。この化合物は、例えば、実験化学講座26、第4版、有機合成VIII（日本化学会編、丸善、1992）、セオドラ・W・グリーン（Theodora W. Green）ら編「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシズ」（John Wiley & Sons, Inc., 1999）などに記載の方法などにより当業者が容易に入手できる。

【0021】

水酸基の保護基の種類は特に限定されず、水酸基を保護するための保護基として通常利用できるものであれば、いかなるものを利用してよい。すべての保護基が同一であってもよいが、一部又は全部が異なる種類の保護基であってもよい。また、水酸基の保護基は他の保護基と環を形成していてもよい。水酸基の保護基としては、例えば、アセチル基、ベンゾイル基、又はベンジル基などが好ましい。

【0022】

Xが示す脱離基はグリコシル結合生成反応（すなわち一般式 (II) で表される化合物のフェノール性水酸基との置換反応）において脱離するものであればその種類は特に限定されないが、例えば、水酸基、アセチルオキシ基などのアルカノイルオキシ基、ヨウ素、塩素、臭素、フッ素などのハロゲン原子、トリクロロアセトイミデート基、N-メチルアセトイミデート基、チオメチル基、チオフェニル基などを用いることができる。糖化合物としては R^1 について説明した糖化合物を用いることができる。一般式 (II) で表される化合物と一般式 (III) で表される化合物の比率は特に限定されず、どちらかが過剰であっても差し支えないが、例えば、一般式 (II) で表される化合物と一般式 (III) で表される化合物とのモル比が0.01から100の範囲で反応を行うことができ、0.5から2の範囲であることが好ましい。

【0023】

本反応の活性化剤の使用量は特に限定されず、触媒量から大過剰量まで、活性化剤の種類に応じて適宜の使用量を選択することができる。例えば、一般式 (II) で表される化合物と一般式 (III) で表される化合物の少ないほうの当量に対して、0.01~100当量の範囲を選択できる。活性化剤としては、例えば、臭化水銀(HgBr_2)、シアン化水銀($\text{Hg}(\text{CN})_2$)、トリフルオロメタンスルホン酸銀($\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$)、過塩素酸銀(AgClO_4)、炭酸銀(Ag_2CO_3)、酸化銀(Ag_2O)、ケイ酸銀、銀ゼオライト、四フッ化ホウ酸銀(AgBF_4)、p-トルエンスルホン酸銀(p-MeC₆H₅SO₃Ag)、テトラエチルアンモニウムブロマイド(Et_4NBr)、テトラブチルアンモニウムブロマイド、(n-Bu₄NBr)、p-トルエンスルホン酸(p-TsOH)、塩化スズ(II)(SnCl_2)、塩化スズ(IV)(SnCl_4)、トリメチルシリルトリフラート($\text{Me}_3\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$)、三フッ化ホウ素エーテル錯体($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$)、四フッ化ケイ素(SiF_4)、メチルトリフラート($\text{CH}_3\text{OSO}_2\text{CF}_3$)、臭化銅(II)(CuBr_2)、N-ブロムコハク酸イミド(NBS)、N-ヨウドコハク酸イミド(NIS)、トリフルオロメタンスルホン酸($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$)、ヨ

ードニウムジコリジン過塩素酸塩 (IDCP)、無水トリフルオロメタンスルホン酸 ($(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$)、ジメチルメチルチオスルホニウムトリフラート ($\text{CH}_3\text{SS}^+(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CF}_3\text{SO}_3^-$)、塩化ベンゼンセレンニル ($\text{C}_6\text{H}_5\text{SeCl}$)、メチルチオプロマイド (CH_3SBr)、又は過塩素酸トリチル (TrClO_4) 等が挙げられ、好ましくは炭酸銀、酸化銀、過塩素酸銀、トリフルオロメタンスルホン酸銀などが用いられる。2 種以上の活性化剤を組み合わせ用いてもよい。

【0024】

反応溶媒の種類は、反応の進行を妨げず、原料を溶解せしめる溶媒であれば特に限定されない。例えば、原料と同量から100倍程度の反応溶媒を用いることができ、5倍から20倍が好ましい。より具体的には、例えば、塩化メチレン (CH_2Cl_2)、クロロホルム (CHCl_3)、ジクロロエタン ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$)、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMAc)、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、又はニトロメタン (CH_3NO_2) 等が挙げられ、好ましくは塩化メチレン又はトルエンなどが用いられる。2 種以上の有機溶媒の混合物を用いてもよい。反応温度は、通常は $-100 \sim 100^\circ\text{C}$ の範囲であり、好ましくは $0 \sim 50^\circ\text{C}$ の範囲である。反応時間は、使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、例えば1~72時間程度であり、好ましくは2~24時間である。

【0025】

次いで、一般式 (IV) で表される化合物に存在する1又は2以上の保護基を除去することにより、一般式 (I) で表される化合物を製造することができる。例えば、保護基がアセチル基である場合は、アルカリ加水分解によって脱アセチル化できる。加水分解に使用する塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に制限はないが、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化リチウム、又はアンモニア水等が挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムなどを用いることができる。反応溶媒としては、反応の進行は妨げず、原料を溶解せしめる溶媒であれば特に制限はないが、例えば、アルコール類 (メタノール、エタノール等)、DMF、DMAc、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、水、アセトン、又はこれらの混合物などであり、好ましくはアルコール類、水、又はこれらの混合物である。反応温度は、通常は $-20 \sim 150^\circ\text{C}$ であり、好ましくは $10 \sim 30^\circ\text{C}$ である。反応時間は、使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常5分~36時間であり、好ましくは10分~16時間である。

【0026】

例えば、保護基がベンジル基である場合は、水素添加によって脱ベンジル化できる。水素化触媒としてパラジウム炭素又は白金等の触媒を使用することができるが、好ましくはパラジウム炭素である。反応溶媒としては、触媒毒とならない不活性な有機溶媒であればその種類は特に限定されないが、例えば、アルコール類 (メタノール、エタノール等)、DMF、DMAc、酢酸、水、又はこれらの混合物が用いられ、好ましくはメタノール又は酢酸を用いることができる。反応温度は通常 $0 \sim 50^\circ\text{C}$ であり、好ましくは $10 \sim 30^\circ\text{C}$ である。反応時間は、使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1~24時間であり、好ましくは1~16時間である。

【0027】

例えば、保護基がイソブチリデン基又はモノエチルアセタール基の場合は、酸加水分解によって脱アセタール化又は脱イソブチリデン化できる。加水分解に使用する酸としては、通常の反応において酸として使用されるものであれば特に制限はないが、塩酸、臭化水素水、硫酸、酢酸、又はp-トルエンスルホン酸等が挙げられ、好ましくは塩酸又は酢酸などを用いることができる。反応溶媒としては、反応の進行は妨げず、原料を溶解せしめる溶媒であれば特に制限はないが、例えば、アルコール類 (メタノール、エタノール等)、DMF、DMAc、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、水、アセトン、又はこれらの混合物等であり、好ましくはアルコール類、水、又はこれらの混合物である。反応温度は、通常 $-20 \sim 150^\circ\text{C}$ であり、好ましくは $10 \sim 100^\circ\text{C}$ である。反応時間は、使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常5分~36時間であり、好ましくは10分~1

6時間である。

【0028】

さらに所望により、 R^4 が $-CH_2-$ アミノ酸、又は $-CH_2NH_2$ である一般式(IV)の化合物は、 R^4 が $-CHO$ である一般式(IV)の化合物とアミノ酸又はヒドロキシルアミンとを縮合し、水素添加することにより製造することができる。アミノ酸はN末端アミノ基が無置換であることが好ましく、C末端のカルボキシル基及び側鎖の官能基は無置換であるか、又は保護されていてもよい。この化合物は、例えば、泉屋信夫ら編「ペプチド合成の基礎と実験」(丸善株式会社、1985)に記載の方法などにより当業者が容易に入手できる。

【0029】

縮合は塩基存在下で行ってもよい。使用する塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に制限はないが、無機塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸バリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、酸化カルシウム、酸化バリウム、又は酢酸ナトリウムなどが、有機塩基としては例えば、アンモニア、ジメチルアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアニリン、ピリジン、N-メチルモルホリン、N-エチルピペリジン、ルチジン、コリジン又はキノリンなどが挙げられ、好ましくは水酸化カリウム、酢酸ナトリウム、又はトリエチルアミンなどが用いられる。反応溶媒としては、反応の進行を妨げず、原料を溶解することができる溶媒であれば特に制限はないが、例えば、アルコール類(メタノール、エタノールなど)、DMF、DMAc、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、水、アセトン、又はこれらの混合物などであり、好ましくはアルコール類、水又はこれらの混合物である。反応温度は、通常は $-20\sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $20\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常5分～72時間であり、好ましくは10分～16時間である。

【0030】

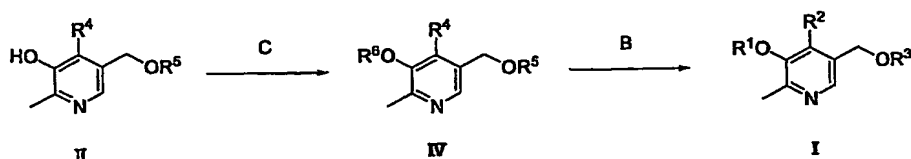
水素添加に使用する水素化触媒としては、例えば、パラジウム炭素、白金などの触媒、又は水素化剤として NaBH_4 、 NaBH_3CN 、 $\text{NaBH}(\text{OMe})_3$ などの水素化剤を使用することができるが、好ましくはパラジウム炭素、又は NaBH_4 である。反応溶媒としては、触媒毒とならない不活性な有機溶媒であればその種類は特に限定されないが、例えば、アルコール類(メタノール、エタノールなど)、DMF、DMAc、酢酸、水、又はそれらの混合物が用いられ、好ましくはメタノール、水又はこれらの混合物を用いることができる。反応温度は通常 $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $10\sim 30^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1～24時間であり、好ましくは1～16時間である。

【0031】

一般式(I)で表される本発明のリン酸エステル体化合物は、例えば、下記の反応式に従って製造することができる。スキーム中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 又は R^6 は上記の定義と同義であるが、下記の反応式には、1又は2以上の保護基を有する一般式(IV)で表される化合物を製造し(工程C)、該保護基を工程Bにより脱離する方法を示した(従って、 R^4 、 R^5 、及び R^6 からなる群から選ばれる基のうちの少なくとも1つは保護基を有する)。工程Bにおける脱保護は、保護基が複数ある場合には段階的に保護基を脱離する工程、あるいはすべての保護基を同時に脱離する工程などにより行われる。もっとも、一般式(I)で表される本発明の化合物の製造方法は下記の方法に限定されることはない。また、一般式(I)で表される本発明の化合物の範囲は、下記の方法により製造されたものに限定されることもない。

【0032】

【化5】



【0033】

まず、塩基の存在下に、一般式 (II) で表される化合物とリン酸化剤とをリン酸化反応に付して一般式 (IV) で表される化合物を製造する。一般式 (II) で表される化合物は、例えば、 α^4, α^5 -ジ-O-アセチルピリドキシンや α^4, α^5 -ジ-O-ベンゾイルピリドキシンは、W. Korytnykらが述べている方法 (J. Org. Chem., 32, 3791-3796, 1967) で、例えば、 α^4, α^5 -O-イソプロピリデンピリドキシンは水野らが述べている方法 (ビタミン、49、395-401、1975) で、例えばピリドキサル モノエチルアセタールは D. Heylらが述べている方法 (J. Am. Chem. Soc., 73, 3430-3439, 1951) で得ることができる。

【0034】

一般式 (II) で表される化合物において、 R^4 における水酸基の保護基としては、例えば、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、テトラヒドロピラニル基、イソプロピリデン基、又はイソブチリデン基などを用いることができ、 R^4 におけるホルミル基の保護基としては、例えば、アセチル基又は環状アセタール基などを用いることができ、 R^4 におけるアミノ基の保護基としては、例えば、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、又はtert-ブトキシカルボニルオキシ基などを用いることができる。 R^5 としては、水素原子、水酸基の保護基 (例えば、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、テトラヒドロピラニル基、イソプロピリデン基、又はイソブチリデン基など)、又はリン酸若しくは保護されたリン酸 (例えば、リン酸ジエチル、リン酸ジ-tert-ブチル、またはリン酸ジベンジルなど) を用いることができる。なお、 R^4 及び R^5 が互いに結合して環を形成した保護基を示してもよい。例えば、 R^4 及び R^5 が互いに結合した保護基としてイソプロピリデン基、イソブチリデン基、モノメチルアセタール基又はモノエチルアセタール基などを例示することができる。

【0035】

一般式 (II) で表される化合物とリン酸化剤の比率は、例えば、一般式 (II) で表される化合物に対してリン酸化剤のモル比が1から20倍モルの範囲で反応を行うことができ、2から10の範囲であることが好ましい。

リン酸化剤としては、例えば、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、オキシフッ化リン、二塩化リン酸、塩化リン酸、臭化リン酸、リン酸、ポリリン酸、又はテトラクロロピロリン酸などが挙げられ、好ましくはオキシ塩化リンなどが用いられる。

【0036】

塩基の種類は特に限定されないが、無機塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸バリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、酸化カルシウム、酸化バリウム、リン酸二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸二カリウム、又はリン酸三カリウムなどが用いられる。有機塩基としては、例えば、アンモニア、ジメチルアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアニリン、ピリジン、N-メチルモルホリン、N-エチルピペリジン、ルチジン、コリジン又はキノリンなどが挙げられ、好ましくはピリジンなどが用いられる。

反応溶媒の種類は、反応の進行を妨げず、原料を溶解することができる溶媒であれば特に限定されないが、例えばピリジン、DMF、水、アセトン、トリメチルリン酸、又はこれらの混合物であり、好ましくはピリジンである。例えば、反応温度は、通常は-20~100℃の範囲であり、好ましくは0~50℃の範囲である。反応時間は、使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、例えば5分間~36時間程度であり、好ましくは10分間~16時間である。

【0037】

次いで、一般式 (IV) で表される化合物に存在する 1 又は 2 以上の保護基を除去することにより、一般式 (I) で表される化合物を製造することができる。例えば、保護基がアセチル基である場合は、アルカリ加水分解によって脱アセチル化できる。加水分解に使用する塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に制限はないが、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化リチウム、又はアンモニア水などが挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は炭酸水素ナトリウムなどを用いることができる。反応溶媒としては、反応の進行は妨げず、原料を溶解することができる溶媒であれば特に制限はないが、例えば、アルコール類（メタノール、エタノールなど）、DMF、DMAc、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、水、アセトン、又はこれらの混合物などであり、好ましくはアルコール類、水、又はこれらの混合物である。反応温度は、通常は $-20\sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $10\sim 30^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常5分～36時間であり、好ましくは10分～16時間である。

【0038】

例えば、保護基がベンジル基である場合は、水素添加によって脱ベンジル化できる。水素化触媒としてパラジウム炭素又は白金などの触媒を使用することができるが、好ましくはパラジウム炭素である。反応溶媒としては、触媒毒とならない不活性な有機溶媒であればその種類は特に限定されないが、例えば、アルコール（メタノール、エタノールなど）、DMF、DMAc、酢酸、水、又はこれらの混合物が用いられ、好ましくはメタノール又は酢酸を用いることができる。反応温度は通常 $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $10\sim 30^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1～24時間であり、好ましくは1～16時間である。

【0039】

また、例えば、保護基がモノエチルアセタール又はイソブチリデン基の場合は、酸加水分解によって脱アセタール化、又は脱イソブチリデン化できる。加水分解に使用する酸としては、通常の反応において酸として使用されるものであれば特に制限はないが、塩酸、臭化水素水、硫酸、酢酸、又はp-トルエンスルホン酸などが挙げられ、好ましくは塩酸又は酢酸などを用いることができる。反応溶媒としては、反応の進行は妨げず、原料を溶解せしめる溶媒であれば特に制限はないが、例えば、アルコール類（メタノール、エタノールなど）、DMF、DMAc、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、水、アセトン、又はこれらの混合物などであり、好ましくはアルコール類、水、又はこれらの混合物である。反応温度は、通常 $-20\sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $10\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常5分～36時間であり、好ましくは10分～16時間である。

【0040】

一般式 (I) で表される化合物又はその塩は、安定性に優れたビタミン B6 誘導体として、特に光に対して安定なビタミン B6 誘導体として、医薬、食品、飼料、又は化粧料などの分野において有用である。例えば、医薬としては、ビタミン B6 欠乏症の予防及び／又は治療、あるいは舌炎、胃炎、眼・鼻・口周囲の脂漏性皮膚病変、又は乳児痙攣などの疾患の予防及び／又は治療に用いることができる。また、ビタミン B6 の要求が増大し、食事からの摂取が不十分な場合、例えば、消耗性疾患、妊産婦、授乳婦など、経口避妊薬使用時、甲状腺機能亢進、放射線照射、慢性アルコール中毒、抗生物質の投与などの際に補給用の医薬として投与することもできる。さらに、ビタミン B6 依存性（依存性貧血又は依存性痙攣など）の治療、ビタミン B6 の欠乏または代謝障害が関与していると思われる疾患（例えば口角炎、口唇炎、舌炎、急・慢性湿疹、接触皮膚炎など）の治療に有用である。

【0041】

また、食品としては、例えば、清涼飲料水、健康志向食品の栄養強化、栄養補助剤（サ

プリメント)などの成分として用いることができ、各種飼料においてビタミンB6の強化のために用いることができる。化粧品としては、例えば、頭髮化粧品、皮膚用化粧品、又はひげそり用化粧品などに添加することができる。もっとも、一般式(I)で表される化合物又はその塩の用途はこれらの具体的用途に限定されることはない。

【実施例】

【0042】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

例1:ピリドキシン 3-β-D-グルコシドの製造

a) 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル)-α⁴, α⁵-ジ-O-アセチルピリドキシン

α⁴, α⁵-ジ-O-アセチルピリドキシン塩酸塩 (4.90 g、17.2 mmol)にCHCl₃ (150ml)と飽和NaHCO₃水溶液(100ml)を加え、室温で1時間攪拌した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水MgSO₄で乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた白色固体 (4.0 g)、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-α-D-グルコピラノシルプロマイド (9.74 g、23.7 mmol)をCH₂Cl₂ (70 ml)に溶解し、炭酸銀 (4.36 g、15.8 mmol)を加え、遮光、窒素雰囲気及び還流下、一晚攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をカラムクロマトグラム (シリカゲル; 600 g、n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2の混合溶媒で溶出)で精製して白色固体の表記化合物 (7.17 g、収率78%)を得た。

融点: 89-93°C

比旋光度 [α]_D = -20° (c=0.2、CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm; 2.03(3H, s), 2.04(3H, s), 2.07(3H, s), 2.08(3H, s), 2.09(3H, s), 2.14(3H, s), 2.55(3H, s), 3.5-3.6(1H, m), 4.0-4.2(2H, m), 4.83(1H, d), 5.1-5.4(7H, m), 8.38(1H, s)

【0043】

b) ピリドキシン 3-β-D-グルコシド

例1-aの化合物 (7.10 g、12.2 mmol)をメタノール (40 ml)と水 (20 ml)に溶解し、氷冷攪拌下、水酸化カリウム (3.38 g、51.8 mmol)を加え、溶解させた後、室温で1時間攪拌した。反応液を1N塩酸で中和し、減圧濃縮後、残渣をカラムクロマトグラム (SP850; 100 ml、水から20% メタノール水溶液で溶出)で精製した。得られた固体を水 (200 ml)に溶解し、活性炭 (50%湿体、150 mg)を投入し、60°Cで30分間、攪拌した。活性炭を濾別後、水を減圧留去し、エタノール-水 (10:1、88 ml)から再結晶することにより、白色結晶の表記化合物 (3.14 g、収率78%)を得た。この化合物のアノマー型は、α-グルコシダーゼ (ロッシュ社製、Saccharomyces cerevisiae 由来)によって加水分解されず、β-グルコシダーゼ (シグマアルドリッチ社製、アーモンド由来)によって完全に加水分解されピリドキシンが遊離したことから、β型であることが確認された。

融点: 211-212°C

比旋光度 [α]_D = -6.0° (c=1.0、H₂O)、

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm; 2.49(3H, s), 3.0-3.7(6H, m), 4.3-5.2(10H, m), 5.59(1H, d, J = 4.8 Hz), 8.25(1H, s)

【0044】

例2:ピリドキサール 3-β-D-グルコシドの製造

a) 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル)-ピリドキサール モノエチルアセタール

窒素雰囲気下でピリドキサールモノエチルアセタール塩酸塩 (11.0 g、47.5 mmol)をCH₂Cl₂ (100 ml)に懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン (6.63 ml、47.5 mmol)を加え、室温に昇温後、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-α-D-グルコピラノシルプロマイド (23.4 g、57.0 mmol)を加えた。反応容器を遮光後、炭酸銀 (13.1g、47.5 mmol)を加え、室温で18時間攪拌した後、35°Cで24時間攪拌を続けた。反応液をハイフロろ過、減圧濃縮後、残渣をカラムクロマトグラム (シリカゲル; 600 g、n-Hexane:酢酸エチル=1:2

の混合溶媒で溶出)で精製して、表記化合物(20.8 g、84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm; 1.2-1.4(3H, m), 2.0-2.1(12H, m), 2.45(1.7H, s), 2.54(1.3H, s), 3.5-4.3(5H, m), 4.9-5.6(6H, m), 6.24(0.5H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.42(0.5H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.16(0.5H, s), 8.30(0.5H, s)

【0045】

b) 3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル)-ピリドキサル

例2-a)の化合物(20.0g、38.1 mmol)に水(200 ml)及び1N 塩酸(38 ml)を加え、還流下、30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、飽和重曹水(200 ml)を加え、酢酸エチル(300ml)で抽出した。無水 MgSO_4 乾燥、減圧濃縮後、残渣をカラムクロマトグラム(シリカゲル; 600 g、 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=50:1$ の混合溶媒で溶出)で精製して、表記化合物(10.8 g、57.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm; 2.0-2.1(12H, m), 2.45(1.8H, s), 2.54(1.2H, s), 3.6-4.3(4H, m), 4.9-5.5(6H, m), 6.6-6.7(1H, m), 8.19(0.6H, s), 8.29(0.4H, s)

【0046】

c) ピリドキサル 3- β -D-グルコシド

例2-b)の化合物(2.0 g、4.02 mmol)を MeOH (25ml)と水(3 ml)に溶解し、氷冷攪拌下、水酸化カリウム(262mg、4.02mmol)を水(2 ml)に溶解したものを加え、室温で1時間攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、反応液を1N塩酸で中和し、減圧濃縮後、残渣をカラムクロマトグラム(SP850; 100 ml、水から30% MeOH 水溶液で溶出)で精製した。得られた固体を水(200 ml)に溶解し、活性炭(50%湿体、150 mg)を投入し、60℃で30分間攪拌した。活性炭をろ別後、ろ液を凍結乾燥し、白色無定形粉末の表記化合物(1.16g、88%)を得た。

融点: 130~140℃

比旋光度 $[\alpha]_D = -38.4^\circ$ ($c=1.0$, H_2O),

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 2.42(3H, s), 3.0-3.5(5H, m), 3.6-3.8(1H, m), 4.6-5.5(7H, m), 6.5-6.6(1H, m), 6.84(0.4H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 6.98(0.6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 8.05(0.6H, s), 8.20(0.4H, s)

【0047】

例3: ピリドキサミン 3- β -D-グルコシドの製造

a) 3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル)-ピリドキサル オキシム

例2-c)の化合物(6.0 g、12.1 mmol)を水(200ml)に懸濁し、酢酸ナトリウム(1.29 g、15.7 mmol)と塩化ヒドロキシルアンモニウム(1.26 g、18.2 mmol)を加え、還流下、30分間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル(300 ml)で抽出し、無水 MgSO_4 乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取り、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥し、表記化合物(5.49 g、89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm; 2.03(3H, s), 2.03(3H, s), 2.05(3H, s), 2.19(3H, s), 2.56(3H, s), 3.5-3.7(1H, m), 4.0-4.2(2H, m), 4.61(2H, brs), 4.80(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.0(1H, brs), 5.1-5.5(3H, m), 8.40(1H, s), 8.57(1H, s), 10.9(1H, brs)

【0048】

b) 3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル)-ピリドキサミン

例3-a)の化合物(2.28 g、4.41 mmol)を酢酸(60 ml)に溶解し、5% Pd-C(AD、50%wet、1.2g)の存在下、室温で1時間接触水素化した。触媒をろ別後、酢酸を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラム(シリカゲル; 50 g、 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{AcOH}=10:1:0.01$ で溶出)で精製し、表記化合物(1.97g、90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm; 2.01(3H, s), 2.05(6H, s), 2.16(3H, s), 2.53(3H, s), 3.5-5.4(14H, m), 8.32(1H, s)

【0049】

c) ピリドキサミン 3- β -D-グルコシド

例3-b)の化合物(1.90 g、3.81 mmol)をメタノール(25 ml)と水(3ml)に溶解し、氷冷攪拌下、水酸化カリウム(498 mg、7.62 mmol)を水(4 ml)に溶解したものを加え、室温で1時

間攪拌した。原料の消失を確認後、6N 塩酸で中和し、減圧濃縮し、残渣を水(50 ml)に溶解し、1N 水酸化ナトリウムでpH 10とし、カラムクロマトグラム (SP850 ; 100 ml、水から30%MeOH水溶液で溶出) で精製した。得られた固体を水(200 ml)に溶解し、活性炭(50%湿体、250mg)を加え、60℃で30分間攪拌した。活性炭をろ別後、ろ液を凍結乾燥し、白色無定形粉末の表記化合物(189 mg、18%)を得た。

融点: 205~212℃

比旋光度 $[\alpha]_D = -6.1^\circ$ (c=1.0、H₂O)、

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm ; 2.49(3H, s), 3.0-3.5(10H, m), 3.6-3.8(2H, m), 4.02(1H, d, J=12.0Hz), 4.3-4.7(3H, m), 5.0-5.1(2H, m), 8.15(1H, s)

【0050】

例4: ピリドキシン 3-β-D-ガラクトシド の製造

a) 3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-α⁴, α⁵-ジ-O-アセチル-ピリドキシン

α⁴, α⁵-ジ-O-アセチルピリドキシン塩酸塩(7.82g、27.0 mmol)にCHCl₃ (300 ml)と飽和NaHCO₃水溶液 (200ml)を加え、室温で1時間攪拌した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水MgSO₄で乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた白色固体(11.4 g、27.0mmol)と2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシルプロミドをCH₂Cl₂ (60 ml)に溶解し、炭酸銀(6.70g、24.3mmol)を加え、遮光、窒素雰囲気下、室温で15時間、還流下、7時間攪拌した。不溶物をハイフロろ別後、溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラム(シリカゲル; 700 g、Hexane:酢酸エチル=1:3の混合溶媒で溶出)で精製し、白色固体の表記化合物(8.23 g、58%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm ; 1.97(3H, s), 2.02(3H, s), 2.09(3H, s), 2.10(3H, s), 2.15(3H, s), 2.22(3H, s), 2.56(3H, s), 3.7-3.9(1H, m), 4.0-4.2(2H, m), 4.79(1H, d, J=8.1Hz), 5.0-5.6(7H, m), 8.39(1H, s)

【0051】

b) ピリドキシン 3-β-D-ガラクトシド

例4-a)の化合物(8.20 g、14.1mmol)をメタノール(80ml)に溶解後、氷冷下、水酸化カリウム(5.99 g、91.8 mmol)を水(20 ml)に溶解したものを加え、室温で30分間攪拌した。原料の消失を確認後、6N 塩酸で中和し、減圧濃縮後、残渣をカラムクロマトグラム (SP850 ; 100 ml、水から15%MeOH水溶液で溶出) で精製した。得られた固体を水(400ml)に溶解し、活性炭(50%湿体、500mg)を加え、60℃で30分間攪拌した。活性炭をろ別後、水を減圧留去し、残渣をエタノール-水 (2:1) (150 ml)から再結晶することにより無色針状結晶の表記化合物(3.67g、79%)を得た。

融点: 215℃以上

比旋光度 $[\alpha]_D = +4.5^\circ$ (c=1.0、H₂O)、

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm ; 2.49(3H, s), 3.2-3.7(6H, m), 4.4-4.9(9H, m), 5.20(1H, t), 5.45(1H, d, J=5.0Hz), 8.25(1H, s)

【0052】

例5: N-(4-ピリドキシルメチレン)-L-セリン 3-β-D-グルコシドの製造

L-セリン (1.06g、10.1mmol)をMeOH(50ml)に懸濁攪拌し、50%水酸化カリウム(1.12ml、10 mmol)を加え溶解した。そこへ例2-b)の化合物(5.0 g、10.1mmol)を加え、室温で30分間攪拌した後、5% Pd-C(AD、50%wet、5.0g)の存在下、室温で16時間接触水素化した。析出した結晶をAcOH(1.2ml)と水(10ml)を加え溶解し、触媒をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣を逆相カラムクロマトグラム(Chromatorex ODS-1020T; 250 g、水で溶出)で精製した。得られた固体を水(100 ml)に溶解し、活性炭(50%湿体、500mg)を加え、60℃で30分間攪拌した。活性炭をろ別後、ろ液を濃縮乾固した。得られた白色固体を90%EtOH (100 ml)で再結晶し、白色結晶の表記化合物(2.38g、56.9%)を得た。

融点: 165~175℃

比旋光度 $[\alpha]_D = +8.8^\circ$ (c=1.0、H₂O)、

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm ; 2.49(3H, s), 3.0-3.7(14H, m), 4.0-4.2(2H, m), 4.56(2H, s),

4.68(1H, d, J=7.5Hz), 5.1(3H, brs), 8.21(1H, s)。

【0053】

例6: ピリドキシン 3,4'-環状リン酸ナトリウム の製造

a) 3-ホスホリル- α^4 , α^5 -ジ-0-アセチルピリドキシン

α^4 , α^5 -ジ-0-アセチルピリドキシン塩酸塩(33.3g, 131mmol)をピリジン(350ml)に溶解し、水冷下でオキシ塩化リン(61.3ml, 657mmol)のピリジン(150ml)溶液を1.5時間かけて滴下した。1時間攪拌を続けた後、40℃に昇温し、15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に氷冷下、アセトニトリル(100 ml)及び水(400 ml)を加え1.5時間攪拌した。28%アンモニア水を加え、溶液のpHを7.0とした後、減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラム(シリカゲル250g, CHCl₃:MeOH=10:1→5:1の混合溶媒で溶出)で精製し、表記化合物(25.6g、59%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm ; 1.98(3H, s), 2.05(3H, s), 2.49(3H, s), 5.14(2H, s), 5.31(2H, s), 6.9-7.3(1H, m), 8.22(1H, s)

【0054】

b) ピリドキシン 3,4'-環状リン酸

例6-a)の化合物(25.6g, 76.8mmol)をメタノール(150ml)と水(100 ml)に溶解後、氷水冷下、水酸化ナトリウム(6.34 g, 154 mmol)を水(100ml)で溶解したものを加え、室温で1時間攪拌した。原料の消失を確認後、2N-塩酸で中和し、減圧濃縮後、残渣をカラムクロマトグラム(シリカゲル250g, CHCl₃:MeOH= 5:1→4:1→2:1の混合溶媒で溶出)で精製した。これを水(254 ml)に溶解、イオン交換樹脂(DOWEX50WX8、15g)を投入、4時間攪拌した後、樹脂をろ去し、2N-水酸化ナトリウムを加えてpHを7とした。減圧濃縮後、残渣をカラムクロマトグラム(シリカゲル200g, CHCl₃:MeOH= 4:1→2:1の混合溶媒で溶出)で精製した。目的フラクションを減圧濃縮後、水(300ml)に溶解し、活性炭(50%湿体、1.5g)を投入し、50℃で30分間攪拌した。メンブランろ過後、凍結乾燥し、白色無定形粉末の表記化合物(10.4g、58%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm ; 2.44(3H, s), 3.89(2H, brs), 4.50(2H, s), 5.22(2H, d, J=11.7 Hz), 8.12(1H, s)

【0055】

c) ピリドキシン 3,4'-環状リン酸ナトリウム

例6-b)の化合物(10.4g, 45mmol)を水(80ml)に溶解し1N 水酸化ナトリウムを加えてpH 10とし、カラムクロマトグラム(SP207 ; 800ml、水で溶出)で脱塩した。目的フラクションを集め、活性炭(50%湿体、1g)を投入し、50℃で30分間攪拌した。メンブランろ過後、減圧乾固し、エタノール(40ml)とジエチルエーテル(300ml)を加え、析出した結晶をろ取し、減圧下乾燥し、白色結晶の表記化合物(9.63g、85%)を得た。

融点: 190~200℃

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm ; 2.28(3H, s), 4.37(2H, d, J=3.5Hz), 5.07(2H, d, J=5.9Hz), 5.22(1H, brs), 7.89(1H, s)

【0056】

例7: ピリドキシン 3-リン酸二ナトリウムの製造

例6-a)の化合物(1.0g、3.0 mmol)をメタノール(10 ml)に溶解後、氷水冷下、炭酸水素ナトリウム(0.50 g, 6.0 mmol)を水(10 ml)で溶解したものを加え、室温で24時間攪拌した。2N塩酸で中和し、減圧濃縮後、残渣をカラムクロマトグラム(シリカゲル30g, CHCl₃:MeOH= 4:1→2:1の混合溶媒で溶出)で精製した。目的フラクションを減圧濃縮後、残渣を水(10ml)に溶解し、逆相カラムクロマトグラム(Chromatorex ODS-1020T; 30g、水で溶出)で精製した。目的フラクションを30mlまで減圧濃縮後、活性炭(50%湿体、1g)を投入し、50℃で30分間攪拌した。メンブランろ過後、凍結乾燥し、白色無定形粉末の表記化合物(0.299g、34%)を得た。

融点: 137~140℃

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm ; 2.39(3H, s), 4.49(2H, d, J=6.6Hz), 4.61(2H, d, J=4.2Hz), 5.14(1H, t), 5.93(1H, t), 8.17(1H, s)

【0057】

例8: ピリドキシン 3-β-D-グルコシド塩酸塩の製造

例1-b)の化合物 (2.0 g、6.0 mmol)を水(150ml)に溶解し、1N塩酸(6.0 ml)を加え、室温で1時間攪拌した後、水を減圧留去した。残渣をエタノール(130 ml)と水(10ml)に還流下溶解し、冷蔵庫(5℃)で5日間冷却した。晶出した結晶をろ過し、減圧乾燥し、白色結晶の表記化合物 (1.84 g、収率83%)を得た。

比旋光度 $[\alpha]_D = +1.7^\circ$ (c=1.0、H₂O)、融点:166~170℃

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm ; 2.73(3H, s), 3.3-3.4(1H, m), 3.5-3.7(2H, m), 3.7-3.9(3H, m), 4.7-5.0(12H, m), 8.47(1H, s)

【0058】

試験例1

ピリドキシン 3-β-D-グルコシドの0.5% (w/v) 水溶液 (pH 6.7) 0.3mLを1mL容ガラスアンプルに封入し、D65蛍光ランプ (東芝) を14日間、照射した。照射は室温で行い、照度は13,000Lxとした。照射前、照射1日後、照射7日後、照射14日後のサンプルをHPLCで分析し、ピリドキシン 3-β-D-グルコシド含量を測定した。同濃度の塩酸ピリドキシン (pH 6.7に調整) について同様の処理を行い、結果を比較した。HPLC測定条件は以下の通りである。

カラム Inertsil ODS-3 (5μm, φ 4.6×150 mm, GL Science Inc.)

溶離液 アセトニトリル:0.1%(v/v)トリフルオロ酢酸, 5mM sodium 1-hexanesulfonate = 1:9

流速 0.5 ml / min

検出 UV 280 nm

カラム温度 40℃

結果を図1に示す。塩酸ピリドキシンが1日でほとんど分解されるのに対し、ピリドキシン 3-β-D-グルコシドは14日間ランプ照射しても分解が見られず、光安定性が格段に向上していることがわかった。また、塩酸ピリドキシン水溶液が光照射により淡黄色に着色するのに対して、ピリドキシン 3-β-D-グルコシド水溶液では着色が認められなかった。

【0059】

試験例2

ピリドキシン 3-β-D-グルコシドの0.5% (w/v) 水溶液 (pH 6.7) 0.3mLを1mL容ガラスアンプルに封入し、遮光状態で50℃に保った。90日間加温し、その間サンプルをHPLCで分析 (分析条件は試験例1と同様) し、ピリドキシン 3-β-D-グルコシド含量を測定した。同濃度の塩酸ピリドキシン (pH6.7に調整) について同様の処理を行い、結果を比較した。

結果を図2に示す。50℃、90日間の加温で塩酸ピリドキシンが約20%が分解するのに対し、ピリドキシン 3-β-D-グルコシドはほとんど分解しなかった。また、50℃、90日間の加温で塩酸ピリドキシン水溶液が黄色に着色するのに対し、ピリドキシン 3-β-D-グルコシド水溶液は着色しなかった。

【0060】

試験例3

ピリドキシン 3-β-D-グルコシド塩酸塩、ピリドキサル 3-β-D-グルコシド、ピリドキサミン 3-β-D-グルコシド、ピリドキシン 3-β-D-ガラクトシドおよび塩酸ピリドキシンそれぞれの0.5% (w/v) 水溶液 (pH6.3-7.2にHClまたはNaOHで調整) 0.3mLを1mL容ガラスアンプルに封入し、試験例1と同様の光照射およびHPLC定量をおこなった。結果を図3に示す。塩酸ピリドキシンが1日でほとんど分解されるのに対し、ピリドキシン 3-β-D-グルコシド塩酸塩、ピリドキサミン 3-β-D-グルコシド、ピリドキシン 3-β-D-ガラクトシドは14日間ランプ照射しても分解がみられず、光安定性が格段に向上していることがわかった。ピリドキサル 3-β-D-グルコシドについても安定性は明らかに向上していた。また、塩酸ピリドキシン水溶液が光照射により、淡黄色に着色するのに対し、ピリドキシン 3-β-D-グルコシド塩酸塩、ピリドキサル 3-β-D-グルコシド、ピリドキサミン

3-β-D-グルコシド、ピリドキシン 3-β-D-ガラクトシドの各水溶液は着色しなかった。

【0061】

試験例4

ピリドキシン 3-β-D-グルコシド塩酸塩、ピリドキサル 3-β-D-グルコシド、ピリドキサミン 3-β-D-グルコシド、ピリドキシン 3-β-D-ガラクトシド、塩酸ピリドキシン、ピリドキサル塩酸塩およびピリドキサミン塩酸塩それぞれの0.5% (w/v) 水溶液(pH6.3-7.2にHClまたはNaOHで調整) 0.3mLを1mL容ガラスアンプルに封入し、試験例2と同様に、50℃加温およびHPLC分析を行った。結果を図4に示す。50℃、90日間の加温で塩酸ピリドキシンが約15%、ピリドキサル塩酸塩が55%、ピリドキサミン塩酸塩が85%が分解するのに対し、ピリドキシン 3-β-D-グルコシド塩酸塩、ピリドキサル 3-β-D-グルコシド、ピリドキサミン 3-β-D-グルコシド、ピリドキシン 3-β-D-ガラクトシドはほとんど分解しなかった。また、50℃、90日間の加温で塩酸ピリドキシン、ピリドキサル塩酸塩、ピリドキサミン塩酸塩水溶液が黄色に着色するのに対し、ピリドキシン 3-β-D-グルコシド塩酸塩、ピリドキサル 3-β-D-グルコシド、ピリドキサミン 3-β-D-グルコシド、ピリドキシン 3-β-D-ガラクトシドの各水溶液は着色しなかった。

【0062】

試験例5

N-(4-ピリドキシルメチレン)-L-セリン 3-β-D-グルコシドおよび塩酸ピリドキシンそれぞれの0.5% (w/v) 水溶液(pHにHClまたはNaOHで調整)0.3mLを1mL容ガラスアンプルに封入し、試験例1と同様の光照射およびHPLC定量をおこなった。結果を図5に示す。塩酸ピリドキシンが1日でほとんど分解されるのに対し、N-(4-ピリドキシルメチレン)-L-セリン 3-β-D-グルコシドは14日間ランプ照射しても分解がみられず、光安定性が格段に向上していることがわかった。

【0063】

試験例6

ピリドキシン 3,4'-環状リン酸ナトリウムおよびピリドキシン 3-リン酸二ナトリウム0.5% (w/v) 水溶液(pH6.5-6.8に調整)0.3mLを1mL容ガラスアンプルに封入し、試験例1と同様の光照射およびHPLC定量をおこなった。結果を図6に示す。塩酸ピリドキシンが1日でほとんど分解されるのに対し、ピリドキシン 3,4'-環状リン酸ナトリウムは14日間ランプ照射しても分解がみられず、光安定性が格段に向上していることがわかった。ピリドキシン 3-リン酸二ナトリウムも明らかに光安定性が向上していた。また、塩酸ピリドキシン水溶液が光照射により、淡黄色に着色するのに対し、ピリドキシン 3,4'-環状リン酸ナトリウム水溶液及びピリドキシン 3-リン酸二ナトリウム水溶液は着色しなかった。

【0064】

試験例7

ピリドキシン 3,4'-環状リン酸ナトリウムおよび塩酸ピリドキシン0.5% (w/v) 水溶液(pH6.5-6.8に調整)0.3mLを1mL容ガラスアンプルに封入し、試験例2と同様に、50℃加温およびHPLC分析を行った。結果を図7に示す。50℃、90日間の加温で塩酸ピリドキシンが、約15%が分解するのに対し、ピリドキシン 3,4'-環状リン酸ナトリウムはほとんど分解しなかった。また、50℃、90日間の加温で塩酸ピリドキシン水溶液が黄色に着色するのに対し、ピリドキシン 3,4'-環状リン酸ナトリウム水溶液は着色しなかった。

【図面の簡単な説明】

【0065】

【図1】本発明の化合物の光安定性を示した図である。PN-3-β-Gはピリドキシン 3-β-D-グルコシドを、PN・HClは塩酸ピリドキシンを示す。

【図2】本発明の化合物の熱安定性を示した図である。PN-3-β-Gはピリドキシン 3-β-D-グルコシドを、PN・HClは塩酸ピリドキシンを示す。

【図3】本発明の化合物の光安定性を示した図である。PN-3-β-G・HClはピリドキシン 3-β-D-グルコシド塩酸塩を、PL-3-β-Gはピリドキサル 3-β-D-グルコシド、PM-3-β-Gはピリドキサミン 3-β-D-グルコシド、PN-3-β-Galはピリドキシン3-β-D

-ガラクトシド、PN・HClは塩酸ピリドキシンを示す。

【図4】本発明の化合物の熱安定性を示した図である。PN-3-β-G・HClはピリドキシン 3-β-D-グルコシド塩酸塩を、PL-3-β-Gはピリドキサール 3-β-D-グルコシド、PM-3-β-Gはピリドキサミン 3-β-D-グルコシド、PN-3-β-Galはピリドキシン 3-β-D-ガラクトシド、PN・HClは塩酸ピリドキシン、PL・HClはピリドキサール塩酸塩、PM・2HCl・H₂Oはピリドキサミン塩酸塩を示す。

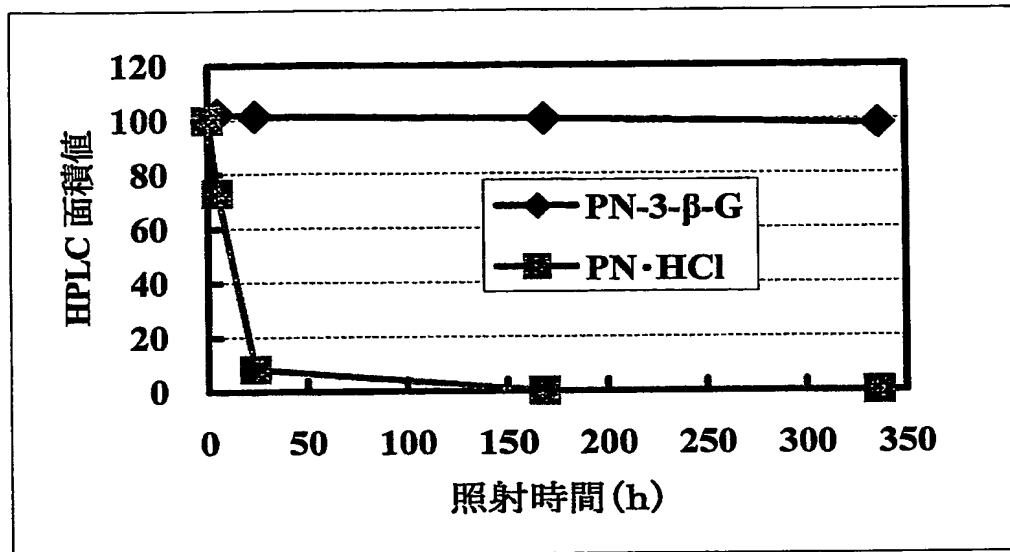
【図5】本発明の化合物の光安定性を示した図である。Ser-PN-3-β-GはN-(4-ピリドキシルメチレン)-L-セリン 3-β-D-グルコシドを、PN・HClは塩酸ピリドキシンを示す。

【図6】本発明の化合物の光安定性を示した図である。PN-3,4'-cPはピリドキシン 3,4'-環状リン酸ナトリウムを、PN-3-Pはピリドキシン 3-リン酸二ナトリウムを、PN・HClは塩酸ピリドキシンを示す。

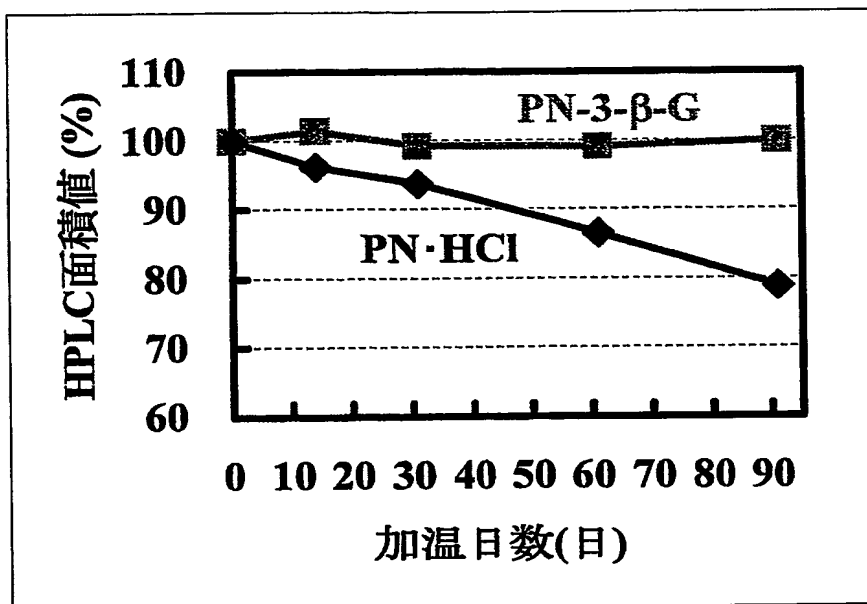
【図7】本発明の化合物の熱安定性を示した図である。PN-3,4'-cPはピリドキシン 3,4'-環状リン酸ナトリウムを、PN・HClは塩酸ピリドキシンを示す。

【書類名】 図面

【図1】

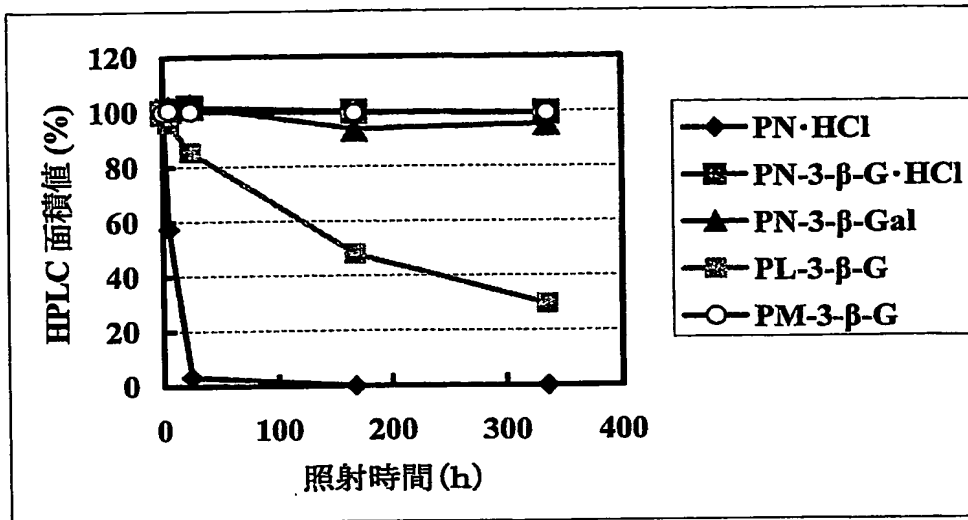


【図2】

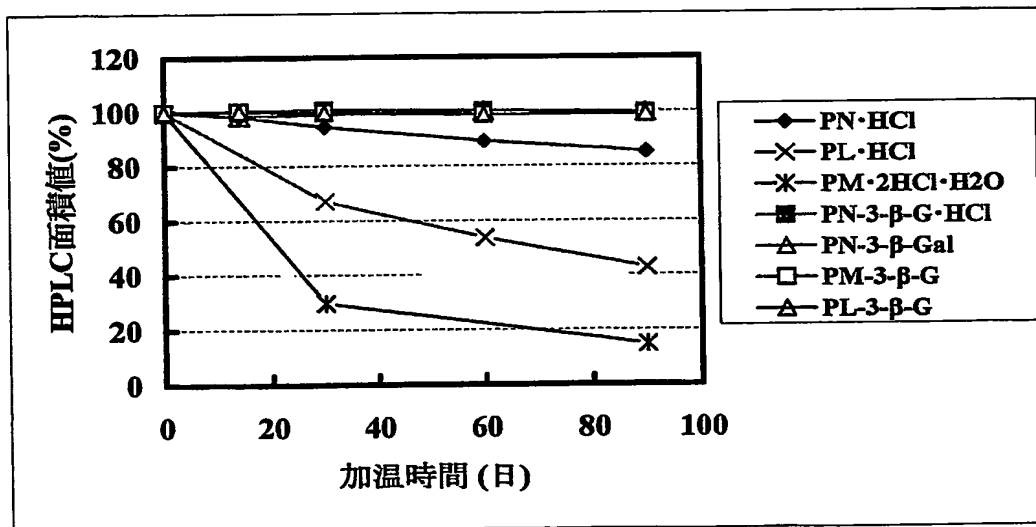


サンプル: 0.5% 各水溶液 pH 6.7
サンプル 0.3mL/1mL 透明ガラススアンプル

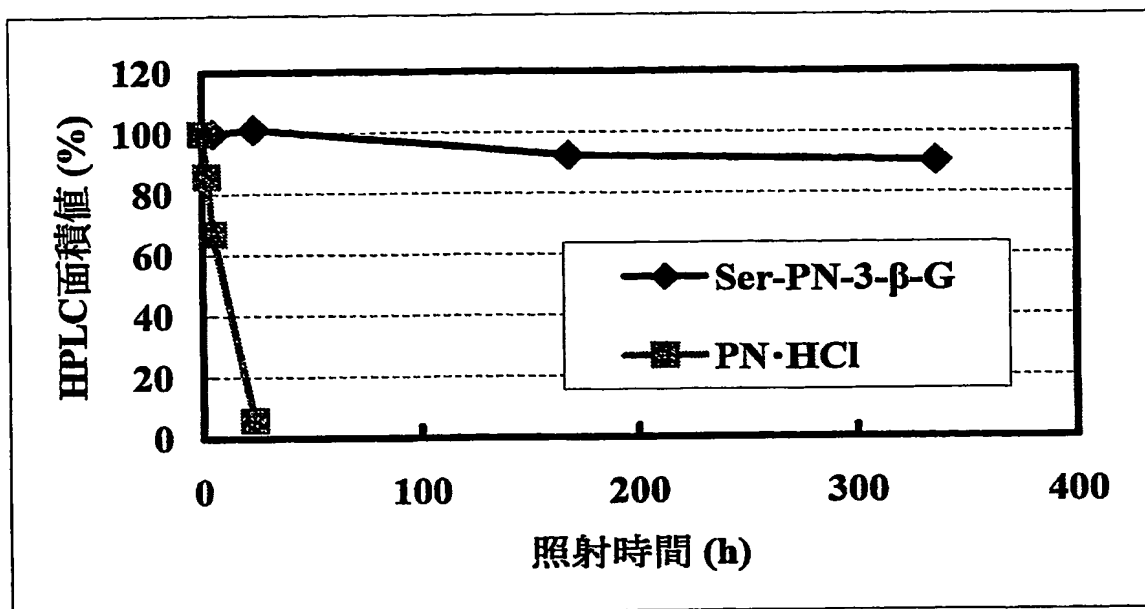
【図3】



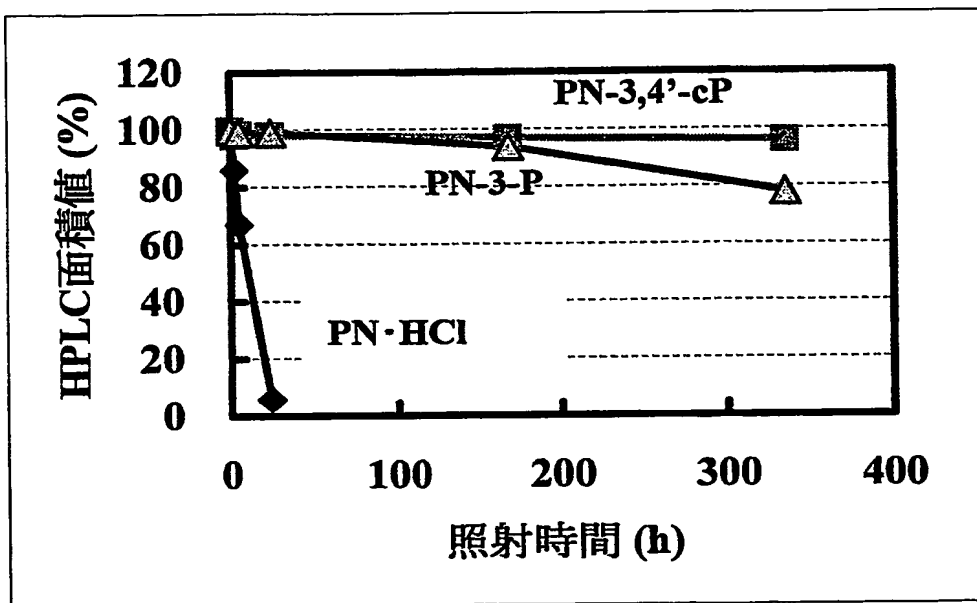
【図4】



【図 5】

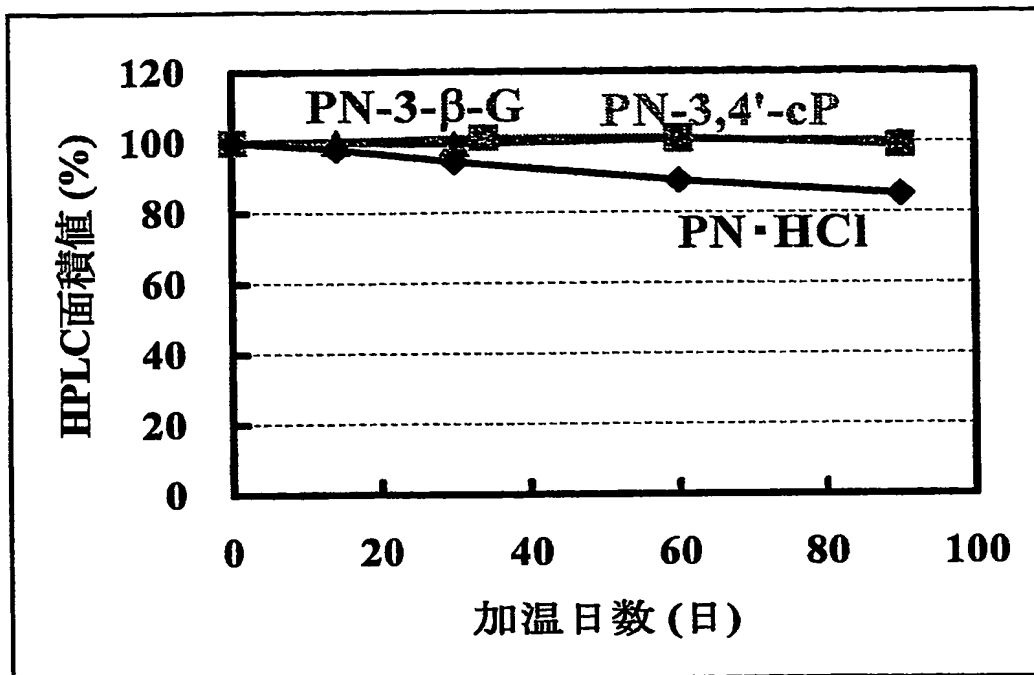


【図 6】



サンプル: 0.5% 各水溶液 pH 6.7-7.2
サンプル 0.3mL/1mL 透明ガラスアンプル
D65ランプ, 13000Lx

【図 7】



サンプル: 0.5% 各水溶液 pH 6.5 - 6.8
サンプル 0.3mL/1mL 透明ガラスアンプル
50℃、3ヶ月

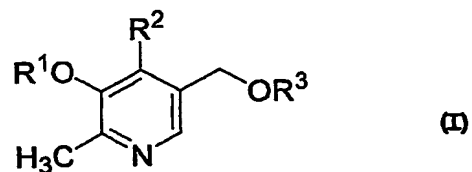
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 光に対する安定性を改善したビタミン B₆ 誘導体を提供する。

【解決手段】 下記の一般式 (I) :

【化 1】



(式中、R¹ はグリコシル基、リン酸基、又は R² と結合した環状リン酸基を示し；R² は -CH₂OH、-CHO、-CH₂NH₂、-CH₂-アミノ酸残基、又は -CH₂-OP₂H を示し；R³ は水素原子又は -PO₃H₂ を示す) で表される化合物又はその塩。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 4 - 1 5 5 6 2 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[3 9 0 0 1 0 2 0 5]

1. 変更年月日

2 0 0 1 年 1 0 月 4 日

[変更理由]

名称変更

住 所

富山県高岡市長慶寺 5 3 0 番地

氏 名

第一ファインケミカル株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.